

一例盐酸右美托咪定注射液导致药物热的病例分析

陈达权 朱秀文 罗婷 李家乐

佛山健翔骨伤医院, 中国·广东 佛山 528000

摘要: 目的: 探讨药物热的发病机制、诊断标准、应对措施及预防措施, 以提高医护人员对药物热的认识和鉴别, 警惕药物热的发生避免误诊为感染而滥用抗菌药物。方法: 对 1 例盐酸右美托咪定注射液导致药物热的病例诊疗详细分析、及查阅麻醉过程中所用过的药的说明书和大量的国内外报道。结果: 经过用药关联性评价、查阅所用药物的说明书、临床上的研究报道药物热发病的机制分析证实盐酸右美托咪定影响体温调节机制所致的药物热。结论: 药物热发热机制复杂, 目前临床上还没有研究清楚具体的发病机制, 也没有统一的诊断标准, 从而没有具体诊断依据, 因此医护人员要警惕药物热, 避免误诊为感染滥用抗菌药物给患者的健康带来危害。

关键词: 右美托咪定; 药物热; 警惕; 误诊

Analysis of a case of drug fever caused by dexmedetomidine hydrochloride injection

Chen Daquan, Zhu Xiuwen, Luo Ting, Li Jiale

Foshan Jianxiang Orthopedic Hospital, China Guangdong Foshan 528000

Abstract: Objective: To explore the pathogenesis, diagnostic criteria, countermeasures, and preventive measures of drug fever, in order to improve medical staffs awareness and differentiation of drug fever, and to be vigilant about the occurrence of drug fever to avoid misdiagnosing it as infection and abusing antimicrobial drugs. Methods: A detailed analysis the diagnosis and treatment of a case of drug fever caused by dexmedetomidine hydrochloride injection, and a review of the instructions of the drugs used during anesthesia and a large number domestic and foreign reports. Results: Through the evaluation of drug association, review of the instructions of the drugs used, and analysis of the pathogenesis of drug fever in clinical research reports, was confirmed that the drug fever was caused by dexmedetomidine hydrochloride affecting the thermoregulation mechanism. Conclusion: The mechanism of drug fever is complex, and currently, the pathogenesis has not been clearly studied in clinical practice, nor is there a unified diagnostic standard, thus there is no specific diagnostic basis. Therefore, medical staff should be vigilant about drug fever avoid misdiagnosing it as infection and abusing antimicrobial drugs, which would bring harm to the patients' health.

Keywords: Dexmedetomidine; Drug fever; Be on the alert; Misdiagnose

0 引言

药物热是一种药物不良反应, 是在药物治疗过程中出现、停药后消失的, 临床医生仔细评估和实验室检查后无法明确原因的发热反应^[1]。由于药物热没有明确的诊断标准, 因此临床上常常被误诊为感染和过度治疗。很多时候, 一发热就联想到感染, 不断从感染方向去刨根问解, 而忽略了药物导致的药物热。本文通过个例药物热病例, 分析哪个药物导致的药物热, 探讨药物热机制、诊疗要点, 药物热的处理及药物热的预防以提高医护人员对药物热的认识, 警惕药物热的发生避免误诊为感染而滥用抗菌药物, 从而减少抗菌使用降低医院抗菌药物的使用强度, 减轻患者的负担, 也有促进合理用药。

1 病例摘要

患者梁某, 男, 66 岁, 因“颈痛伴右上肢痹痛 10 余

天。”于 11.9 号步行入院。

病例特点: (1) 老年男性, 急性发作。(2) 现症见: 患者神清, 精神可, 颈部疼痛, 颈活动受限, 右上肢痛。发病以来, 无恶寒发热, 体重无明显减轻, 纳眠一般, 二便调。(3) 入院体检: T: 36.5℃; P: 72 次/分; R: 20 次/分; BP: 145/96mmHg。颈椎 IRI 示: (1) 颈椎退行性改变、椎间盘变性。(2) 颈 3/4、4/5、6/7 椎间盘稍向后突出。(3) 颈 5/6 椎间盘向右后突出(椎间孔型)。(4) 右侧椎动脉较左侧纤细。

临床诊断: (1) 颈椎病(神经根型、压迫型、急性期); (2) 颈椎退行性病变; (3) 老年性骨质疏松

拟施手术: 颈 5/6 前路零切迹钢板内固定术 + 椎间盘摘除 + 椎间植骨融合术。

特殊情况: 高龄, 术前高热, 体温 38.6-39℃, 暂停

手术。

11.14 号麻醉记录：常规术前准备，完善相关术前检查，拟于气管插管全麻下行颈 5/6 前路零切迹钢板内固定术 + 椎间盘摘除 + 椎间植骨融合术。术前三方核查完善，08:00 分进入手术室，神清，精神可，测 T：36.5℃；P：80 次 / 分；R：20 次 / 分；BP：131/75mmHg，术前三方核查完善后，麻醉诱导及气管插管顺利，呼吸机机控呼吸平稳，基本生命体征无特殊。查看医嘱术中使用了盐酸右美托咪定注射液（国药准字 H20110085，批号：TYZ24D02），咪达唑仑注射液，枸橼酸芬太尼注射液，注射用维库溴铵，丙泊酚乳状注射液，注射用瑞芬太尼，08:25 分发现患者体表温度升高，连续监测体温波动在 38.6 至 39.2 度，BP 波动：131/75mmHg-158/90mmHg，立即予积极对症处理并连续监测体温，8:48 分予颈部大动脉冰敷，并抽血检验合并血培养，9:02 分予地塞米松磷酸钠注射液 10mg+0.9%NS100ml 滴注，09:11 分予硝酸甘油注射液 5mg+0.9%NS100ml 控制血压，20 分钟后患者自主呼吸完全恢复，意识清楚，问答切题，考虑去除刺激诱发因素，予拔除气管导管，患者自述无特殊不适，9:40 分许患者安返病房延期手术。11:00 体温为 38.8，BP：130/74mmHg，静滴补充体液，13:00 体温为 36.9 度，BP：136/75mmHg，之后体温血压一直处于正常的范围。考虑患者因麻醉药物导致的药物热，于是取消手术，予火龙罐以舒筋止痛，中药封包治疗（特大）以活血舒经，干扰电治疗以消炎止痛等。口服氨酚双氢可待因片（波舒达）以抗炎镇痛，甲钴胺分散片以营养神经，奥美拉唑肠溶胶囊以护胃等药物治疗，患者好转后予以出院！

2 讨论

2.1 关联性评价

笔者认为该患者使用麻醉药品后的高热是药物热导致。因为患者术前没有感染相关的症状，也没有风湿免疫病及恶性肿瘤等的基础疾病，入院后到麻醉前体温、血压一直处于正常状态，是麻醉后才发现患者出现高热、血压波动。而且不用该药后，患者的体温、血压经处理后慢慢恢复正常，符合时间上的逻辑顺序，由于使用了麻药过程中使用了药物诱导患者种种的症状。

2.2 那么哪个药物导致的药物热

参阅麻醉过程中使用过药品的说明书中，只有盐酸右美托咪定注射液的说明书中提及有发热的不良反应。因此更大考虑盐酸右美托咪定注射液导致的药物热。纵观国内外对右美导致的药物热研究，由国外文献《右美托咪定

相关的高热：2009 年至 2016 年 ICU 住院的回顾性队列研究》提出右美托咪定暴露与高热风险增加有关，可能的危险因素是心脏 OHS 和肥胖^[2]。国外文献《早期应用右美托咪定镇静对危重患者体温的影响》提出，对于在 ICU 接受机械通气的成年人来说，体温显著升高可能与早期右美托咪定镇静有关^[3]。Patel 等^[4]从 Medline 数据库中收集了自 1950—2009 年的药物热相关文献报道，汇总可能引起药物热的药物抗微生物药物、抗肿瘤药物、心血管药物、免疫抑制剂，右美托咪定没有在该汇总范围内。临床上越来越多报道关于右美托咪定导致的药物热，而右美托咪定临床上常用于 ICU 和手术室用于全身麻醉的手术患者气道插管和机械通气时的镇静，都是比较病重的病人，药物热可能会危及患者的生命健康，因此医护人员应警惕该药导致的药物热，做好用药监护，减少不必要的漏诊或者误诊。

2.3 药物热的发病机制

去甲肾上腺素、5-羟色胺和多巴胺是下丘脑调节体温的主要神经递质， $\alpha-2$ 肾上腺素受体激动剂调节这些单胺类的释放和功能，因此可能会改变体温调节。右美托咪定均通过在中央 $\alpha-2A$ 肾上腺素受体。在动物研究中， $\alpha-2A$ 肾上腺素受体被敲除，右美托咪定的体温降低作用减弱。 $\alpha-2A$ 肾上腺素受体的多态性或药物相互作用可能是导致体温过高的因素^[2]。发生机制尽管临床对药物热有大量研究报道，但对其明确的产生机制仍然知之甚少，目前比较认同的观点是药物热为药物导致的变态反应和非变态反应。赵妍总结大量临床研究资料，分析药物热的发生可能与以下因素有关^[5]：（1）药物本身影响体温调节机制：许多药物可破坏正常的体温调节机制，如减低散热或增加产热功能；某些药物则可直接影响中枢神经系统而引起发热；有些药物通过对周围组织的影响而引起发热。（2）药品管理相关性发热：包括药物在制作及使用过程中污染了微生物、内毒素，以及外源性致热源杂质引起的输液反应性发热，此类发热与药物本身的药理作用无关。（3）与药品使用途径相关的发热：如静脉药物输注过程中引起静脉炎，皮下注射引起局部肌肉组织无菌性脓肿等炎症反应所致发热。（4）药物药理机制引起的发热：与药物本身药理作用直接相关，但并非药物直接引起，多为药物造成病变组织或病原菌大量破坏所致。（5）患者特异体质反应：是由于部分患者存在遗传性倾向，最典型的当属恶性高热，患者吸入麻醉剂氟烷、异氟烷及安氟醚可出现 40℃以上的高热、肌肉强直、横纹肌溶解及心律失常。（6）超敏反应：这是药物热最常见的类型，包括体液及细

胞介导的免疫反应。综上所述，排除药物的储存、联合给药、或者护士的操作不当等的因素，笔者认为右美托咪定导致药物热是属于第 1 点药物本身影响体温调节机制引起的发热。

2.4 诊断标准

由于药物热发病机制复杂，没有统一的诊断标准，药物热的诊断比较困难，通常依靠排除性诊断。结合患者临床症状和实验室检查，排除其他原因引起的发热，特别是与感染无关的发热考虑药物热。停止用药后，发热消失为诊断药物热关键^[6]。再次接触可疑药物再次出现发热进一步证实药物热^[7]，同时伴随其他药物过敏表现如荨麻疹、皮疹或嗜酸性粒细胞异常，可提示药物热，但常无这些表现^[8]。因此在确诊前对患者的过敏史、病情、用药史及实验室检查指标进行仔细的评估，同时注意关注所使用药物是否为临床报道发生药物热概率高的药物。对于使用发生药物热高概率的药物，在没有明显的感染指征的情况下更多考虑药物热。

2.5 药物热该怎么处理?

上述病例首先停用可疑药物，冰敷颈部大动脉，予地塞米松磷酸钠注射液静滴抗炎，补充体液加快机体代谢等降温效果很好，临床上发现药物热可以采取该案例的措施降温。对于酒精过敏患者，禁用酒精擦浴降温。停止所有可疑药物，体温过高可使用物理降温，必要时可静脉注射或口服糖皮质激素可给予小剂量解热镇痛药^[5]。

2.6 预防药物热

医务人员应加强学习药品说明书及临床指南，认识药物的副作用，询问过敏史、合理选择药物并加强监测，高风险药物建议从小剂量起始使用。遵循药物热的预防原则：能口服则不注射、能肌肉注射则不静脉用药、能局部则不内服、能单用则不合用、能少用则不多用、能不用最好不用。对已发过药物热的患者，应告以后应禁止再次应用同药物。患者应提升认知、主动告知医护的过敏史及用药史，严格遵医嘱用药，一旦出现发热或皮疹，立即停药并就医。

3 结语

尽管右美托咪定导致药物热的机制没有完全确定，药物热没有统一的诊断标准，但越来越多关于右美托咪定导致药物热的报道，因此临床上医务人员要警惕药物热，做好用药后的监护，避免因为药物热误诊感染而滥用抗菌药物而给患者身体健康带来危害，避免给患者带来不必要的经济负担等。

参考文献:

- [1] 张晓云, 迪力夏提·艾尼瓦尔, 曹明雪等. 药物热研究进展[J]. 解放军药理学学报, 2017, 33(02): 168-171.
- [2] Grayson K E D, Tobin A E, Lim D T K, et al. Dexmedetomidine-associated hyperthermia: a retrospective cohort study of intensive care unit admissions between 2009 and 2016[J]. Anaesthesia and Intensive Care, 2017, 45(6): 727-736.
- [3] Grayson K E, Bailey M, Balachandran M, et al. The effect of early sedation with dexmedetomidine on body temperature in critically ill patients[J]. Critical care medicine, 2021, 49(7): 1118-1128.
- [4] Patel RA, Gallagher JC. Drug fever[J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(1): 57-69.
- [5] 赵妍, 康红军, 王彬等. 药物热的诊断思维 (附二例报告)[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(1): 64-67.
- [6] 刘娟, 张晶, 杨艳玲等. 283 例药物热报告分析[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(03): 328-332. DOI:10.19803/j.1672-8629.2022.03.22.
- [7] RUCHI AP, JASON CG. Drug fever[J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(1): 57-69.
- [8] WANG YL. Great attention to adverse reactions of traditional Chinese medicine[J]. Drugs and Clinic, 2013, 13(4): 536-537.

作者简介: 陈达权 (1993.07-), 男, 汉族, 广东茂名, 广东医科大学, 大学本科学历, 主管药师, 研究方向: 临床药学。